

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT



1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nustendi 180 mg/10 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg d'acide bempédoïque et 10 mg d'ézétimibe.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé de 180 mg/10 mg contient 71,6 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé bleu, ovale, mesurant environ 15,00 mm × 7,00 mm × 5,00 mm avec impression en creux de la mention « 818 » d'un côté et « ESP » de l'autre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Nustendi est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :

- en association avec une statine chez les patients ne pouvant pas atteindre les objectifs de LDL-C sous statine à dose maximale tolérée en plus d'ézétimibe (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4) ;
- en monothérapie chez les patients qui sont intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées, et qui ne peuvent pas atteindre les objectifs de LDL-C avec de l'ézétimibe seul ;
- chez les patients recevant déjà une association d'acide bempédoïque et d'ézétimibe sous forme de comprimés distincts avec ou sans statine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée de Nustendi est d'un comprimé pelliculé de 180 mg/10 mg une fois par jour.

Administration concomitante avec des chélateurs d'acides biliaires

L'administration de Nustendi doit être effectuée au moins 2 heures avant ou au moins 4 heures après l'administration d'un chélateur d'acides biliaires.

Traitement concomitant par la simvastatine

Lorsque Nustendi est administré conjointement à la simvastatine, la prise de simvastatine doit être limitée à 20 mg par jour (ou 40 mg par jour chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint les objectifs thérapeutiques fixés à une dose plus faible et lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels) (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Patients atteints d'une insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données disponibles sur les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (définie comme un débit de filtration glomérulaire [DFG] estimé inférieur à 30 mL/min/1,73 m²) sont limitées ; en outre, les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous dialyse n'ont pas été étudiés dans le cadre d'un traitement par acide bempédoïque. Une surveillance supplémentaire concernant les effets indésirables peut être justifiée chez ces patients lorsque Nustendi est administré (voir rubrique 4.4).

Patients présentant une insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). Le traitement par Nustendi n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou sévère (classe C de Child-Pugh) en raison des effets inconnus liés à l'exposition accrue à l'ézétimibe (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Nustendi chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Les comprimés pelliculés doivent être pris par voie orale avec ou sans aliments. Les comprimés doivent être avalés entiers.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse (voir rubrique 4.6).
- Allaitement (voir rubrique 4.6).
- Administration concomitante de simvastatine > 40 mg par jour (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5).
- L'administration conjointe de Nustendi et d'une statine est contre-indiquée chez les patients présentant une affection hépatique évolutive ou une augmentation persistante et inexplicquée des transaminases sériques.
- En cas d'administration concomitante de Nustendi avec une statine, se reporter au résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ce traitement par statine spécifique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risques potentiels de myopathie lors de l'administration concomitante de statines

L'acide bempédoïque augmente les concentrations plasmatiques de statines (voir rubrique 4.5). Les statines provoquent parfois des myopathies. Dans de rares cas, la myopathie peut se manifester sous forme d'une rhabdomyolyse s'accompagnant ou non d'une insuffisance rénale aiguë secondaire à la myoglobulinurie et peut entraîner le décès. Depuis la mise sur le marché de l'ézétimibe, de très rares cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés. La plupart des patients ayant développé une rhabdomyolyse étaient traités par une statine avec prise concomitante d'ézétimibe.

La survenue d'effets indésirables associés à des doses élevées de statines doit être surveillée chez les patients traités par Nustendi en association aux statines. Tous les patients traités par Nustendi conjointement à une statine doivent être informés du risque potentiel accru de myopathie et doivent signaler rapidement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexplicée. Si de tels symptômes apparaissent lorsqu'un patient est traité par Nustendi et une statine, il doit être envisagé de diminuer la dose maximale de cette même statine ou d'une autre statine, ou d'arrêter le traitement par Nustendi et d'instaurer un traitement hypolipémiant alternatif tout en surveillant étroitement les taux lipidiques et la survenue d'effets indésirables. Si la myopathie est confirmée par des taux de créatine phosphokinase (CPK) $> 10\times$ la limite supérieure de la normale (LSN), le patient doit immédiatement arrêter le traitement par Nustendi et par toute autre statine prise conjointement.

Des myosites accompagnées de taux de CPK $> 10\times$ LSN ont rarement été rapportées lors d'un traitement par acide bempédoïque et d'un traitement de fond par simvastatine 40 mg. Des doses de simvastatine > 40 mg ne doivent pas être associées à la prise de Nustendi (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Augmentation des taux sériques d'acide urique

L'acide bempédoïque peut augmenter les taux sériques d'acide urique en raison de l'inhibition d'OAT2 dans les tubules rénaux, et peut entraîner ou exacerber une hyperuricémie et déclencher une crise de goutte chez les patients ayant des antécédents médicaux de goutte ou prédisposés à la goutte (voir rubrique 4.8). Le traitement par Nustendi doit être interrompu en cas d'apparition d'hyperuricémie accompagnée de symptômes de goutte.

Augmentation du taux des enzymes hépatiques

Dans des études cliniques, des augmentations $> 3\times$ LSN des enzymes hépatiques alanine aminotransférase (ALAT) et aspartate aminotransférase (ASAT) ont été rapportées lors de traitements par acide bempédoïque. Ces augmentations étaient asymptomatiques et n'étaient pas associées à une augmentation $\geq 2\times$ LSN de la bilirubine ni à une cholestase, et les taux sont revenus aux taux initiaux avec la poursuite du traitement ou après arrêt du traitement. Dans des études contrôlées consacrées à l'administration conjointe chez des patients traités par ézétimibe associé à une statine, une élévation consécutive des transaminases ($\geq 3\times$ LSN) a été observée. Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés au début du traitement. Le traitement par Nustendi doit être interrompu si une augmentation des taux de transaminases $> 3\times$ LSN persiste (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Insuffisance rénale

Les données concernant l'administration d'acide bempédoïque chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (définie comme un DFG estimé inférieur à $30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) sont limitées ; en outre, les patients atteints d'IRT sous dialyse n'ont pas été étudiés dans le cadre d'un traitement par acide bempédoïque (voir rubrique 5.2). Une surveillance supplémentaire concernant les effets indésirables peut être justifiée chez ces patients lorsque Nustendi est administré.

Insuffisance hépatique

En raison des effets inconnus de l'exposition accrue à l'ézétimibe chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (classes B et C de Child-Pugh), le traitement par Nustendi n'est pas recommandé chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Fibrates

La sécurité et l'efficacité de l'ézétimibe administré conjointement à des fibrates n'ont pas été établies. En cas de cholélithiase suspectée chez un patient traité par Nustendi et fenofibrate, des analyses de la vésicule biliaire sont indiquées et ce traitement doit être arrêté (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Ciclosporine

Des précautions doivent être prises lors de l'instauration du traitement par Nustendi concernant la ciclosporine. Les concentrations de ciclosporine doivent être surveillées chez les patients traités par Nustendi et ciclosporine (voir rubrique 4.5).

Anticoagulants

Si Nustendi est associé à la warfarine, à d'autres anticoagulants coumariniques, ou à la fluindione, l'INR (*International Normalised Ratio*) doit être correctement surveillé (voir rubrique 4.5).

Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Il doit être conseillé aux patientes d'arrêter de prendre Nustendi avant l'arrêt des mesures contraceptives si elles envisagent une grossesse.

Excipients

Nustendi contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé de 180 mg/10 mg (dose quotidienne), c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude spécifique de l'interaction pharmacocinétique n'a été réalisée concernant Nustendi. Les interactions médicamenteuses identifiées au cours des études avec l'acide bempédoïque ou l'ézétimibe déterminent les interactions pouvant survenir avec Nustendi.

Effets des autres médicaments sur les composants individuels de Nustendi

Fibrates

L'administration concomitante de fenofibrate ou de gemfibrozil augmente de façon modeste la concentration totale d'ézétimibe (de 1,5 et 1,7 fois environ, respectivement). Le fenofibrate peut augmenter l'excrétion de cholestérol dans la bile, ce qui entraîne une cholélithiase. Lors d'une étude préclinique sur le chien, l'administration d'ézétimibe a entraîné une augmentation du cholestérol dans la bile de la vésicule biliaire (voir rubrique 5.3). Un risque lithogène associé à l'utilisation thérapeutique de Nustendi ne peut être écarté.

En cas de suspicion de cholélithiase chez un patient traité par Nustendi et fenofibrate, des analyses de la vésicule biliaire sont indiquées et un traitement hypolipidémiant alternatif doit être envisagé (voir rubrique 4.4).

Ciclosporine

Dans une étude menée auprès de huit patients ayant subi une transplantation rénale, présentant une clairance de la créatinine > 50 mL/min et recevant une dose stable de ciclosporine, la prise unique de 10 mg d'ézétimibe a entraîné une augmentation de 3,4 fois (intervalle compris entre 2,3 et 7,9 fois) de l'aire moyenne sous la courbe (ASC) pour la quantité totale d'ézétimibe par comparaison avec des témoins sains recevant de l'ézétimibe seul dans le cadre d'une autre étude (n=17). Dans une autre étude, chez un patient transplanté rénal atteint d'une insuffisance rénale sévère et recevant de la ciclosporine et de nombreux autres médicaments, l'exposition à l'ézétimibe total s'est révélée 12 fois supérieure par comparaison avec des témoins parallèles recevant de l'ézétimibe seul. Dans une étude croisée sur deux périodes menée sur douze sujets sains, l'administration quotidienne de 20 mg d'ézétimibe pendant 8 jours et d'une dose unique de 100 mg de ciclosporine au 7^e jour a entraîné une augmentation moyenne de 15 % de l'ASC de la ciclosporine (intervalle compris entre une diminution de 10 % et une augmentation de 51 %) par comparaison avec la prise unique de 100 mg de ciclosporine seule. Aucune étude contrôlée sur les effets de l'administration concomitante de l'ézétimibe sur l'exposition à la ciclosporine chez des patients transplantés rénaux n'a été menée. Des précautions doivent être prises lors de l'instauration du traitement par Nustendi concernant la ciclosporine. Les concentrations de ciclosporine doivent être surveillées chez les patients traités par Nustendi et ciclosporine (voir rubrique 4.4).

Cholestyramine

L'administration concomitante de cholestyramine a réduit d'environ 55 % l'ASC moyenne de l'ézétimibe total (ézétimibe plus ézétimibe-glucuronide). La réduction progressive du taux de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL-C) causée par l'ajout de Nustendi à un traitement par cholestyramine peut être atténuée par cette interaction (voir rubrique 4.2).

Interactions médicamenteuses induites par les transporteurs

Des études d'interaction *in vitro* suggèrent que l'acide bempédoïque, ainsi que sa forme glucuronide et son métabolite actif, ne sont pas des substrats des transporteurs couramment caractérisés, à l'exception du glucuronide d'acide bempédoïque qui est un substrat d'OAT3.

Probénécide

Le probénécide est un inhibiteur de la glucuroconjugaison qui a été étudié afin d'évaluer l'effet potentiel de ces inhibiteurs sur la pharmacocinétique de l'acide bempédoïque. L'administration d'acide bempédoïque 180 mg avec du probénécide à l'état d'équilibre a entraîné une augmentation de 1,7 fois de l'ASC de l'acide bempédoïque et une augmentation de 1,9 fois de l'ASC du métabolite actif de l'acide bempédoïque (ESP15228). Ces augmentations ne sont pas cliniquement significatives et n'affectent pas les recommandations posologiques.

Effets des composants individuels de Nustendi sur d'autres médicaments

Statines

Les interactions pharmacocinétiques entre l'acide bempédoïque 180 mg et la simvastatine 40 mg, l'atorvastatine 80 mg, la pravastatine 80 mg, et la rosuvastatine 40 mg ont été évaluées au cours d'études cliniques. L'administration d'une dose unique de simvastatine 40 mg avec de l'acide bempédoïque 180 mg à l'état d'équilibre a entraîné un doublement de l'exposition à l'acide de simvastatine. Des augmentations comprises entre 1,4 et 1,5 fois de l'ASC de l'atorvastatine, de la pravastatine et de la rosuvastatine (administrées sous la forme de doses uniques) et/ou de leurs métabolites principaux ont été observées lors de leur administration concomitante avec de l'acide bempédoïque 180 mg. Des augmentations plus importantes ont été observées lorsque ces statines ont été administrées conjointement à une dose supra-thérapeutique de 240 mg d'acide bempédoïque (voir rubrique 4.4).

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lorsque de l'ézétimibe a été administré conjointement à de l'atorvastatine, de la simvastatine, de la pravastatine, de la lovastatine, de la fluvastatine ou de la rosuvastatine.

Interactions médicamenteuses induites par les transporteurs

L'acide bempédoïque et sa forme glucuronide inhibent faiblement l'OATP1B1 et l'OATP1B3 à des concentrations cliniquement pertinentes. L'administration concomitante de Nustendi avec des médicaments qui sont des substrats de l'OATP1B1 ou de l'OATP1B3 (par exemple le bosentan, le fimasartan, l'asunaprévir, le glécaprévir, le grazoprévir, le voxilaprévir et les statines comme l'atorvastatine, la pravastatine, la fluvastatine, la pitavastatine, la rosuvastatine et la simvastatine [voir rubrique 4.4]) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments.

L'acide bempédoïque inhibe l'OAT2 *in vitro*, ce qui pourrait être le mécanisme à l'origine des élévations mineures des concentrations sériques de créatinine et d'acide urique (voir rubrique 4.8). L'inhibition de l'OAT2 par l'acide bempédoïque peut également augmenter potentiellement les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont des substrats de l'OAT2. L'acide bempédoïque peut également inhiber faiblement l'OAT3 à des concentrations cliniquement pertinentes.

Anticoagulants

L'administration concomitante d'ézétimibe (10 mg une fois par jour) n'a eu aucun effet significatif sur la biodisponibilité de la warfarine et le temps de Quick lors d'une étude menée sur douze hommes adultes sains. Cependant, des augmentations de l'INR chez des patients chez lesquels l'ézétimibe a été associé à la warfarine ou la fluindione ont été rapportées depuis la mise sur le marché.

Si Nustendi est associé à la warfarine, à d'autres anticoagulants coumariniques ou à la fluindione, l'INR doit être correctement surveillé (voir rubrique 4.4).

Autres interactions étudiées

L'acide bempédoïque n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du contraceptif oral noréthindrone/éthinyloestradiol. Lors d'études d'interaction, l'ézétimibe n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux éthinyloestradiol et lévonorgestrel. L'acide bempédoïque n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique de la metformine.

Lors d'études d'interaction, l'ézétimibe n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la dapsons, du dextrométhorphan, de la digoxine, du glipizide, du tolbutamide ou du midazolam, dans le cadre d'une administration concomitante.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Nustendi est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de Nustendi chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal avec l'acide bempédoïque ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

L'acide bempédoïque diminuant la synthèse du cholestérol et potentiellement la synthèse d'autres dérivés du cholestérol nécessaires au développement normal du fœtus, Nustendi peut provoquer des anomalies fœtales s'il est administré à la femme enceinte. La prise de Nustendi doit être arrêtée avant la conception ou dès que la grossesse est confirmée (voir rubrique 4.3).

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement (voir rubrique 4.4).

Allaitement

On ne sait pas si l'acide bempédoïque/ses métabolites, ou si l'ézétimibe/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. En raison de la possibilité d'effets indésirables graves, les femmes traitées par Nustendi ne doivent pas allaiter. Nustendi est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets de Nustendi sur la fertilité humaine. D'après des études menées sur l'animal, aucun effet sur la reproduction ou la fertilité n'est attendu sous Nustendi (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Nustendi a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il convient de tenir compte du fait que des étourdissements ont été rapportés suite à la prise d'acide bempédoïque et d'ézétimibe (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont l'hyperuricémie (4,7 %) et la constipation (4,7 %).

Les données agrégées des études cliniques contrôlées contre placebo portant sur l'acide bempédoïque montrent que davantage de patients traités par acide bempédoïque que de patients traités par placebo ont arrêté le traitement en raison de spasmes musculaires (0,7 % contre 0,3 %), de diarrhées (0,5 % contre < 0,1 %), de douleurs aux extrémités (0,4 % contre 0) et de nausées (0,3 % contre 0,2 %), même si les différences entre l'acide bempédoïque et le placebo n'étaient pas significatives.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés suite à la prise de Nustendi sont présentés par classe de système d'organe et par fréquence dans le tableau 1. Tout effet indésirable supplémentaire rapporté suite à la prise d'acide bempédoïque ou d'ézétimibe a également été présenté afin de fournir un profil d'effets indésirables plus complet pour Nustendi.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Effets indésirables	Catégories de fréquence
Effets indésirables observés sous Nustendi		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie Diminution des taux d'hémoglobine	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperuricémie ^a	Fréquent
	Perte d'appétit	Fréquent

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Effets indésirables	Catégories de fréquence
Affections du système nerveux	Étourdissements Maux de tête	Fréquent
Affections vasculaires	Hypertension	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Constipation Diarrhée Douleurs abdominales Nausées Sécheresse buccale Flatulences Gastrite	Fréquent
Affections hépatobiliaires	Résultats élevés aux tests de la fonction hépatique ^b	Fréquent
Affections musculosquelettiques et systémiques	Maux de dos Spasmes musculaires Myalgie Douleur aux extrémités Arthralgie	Fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Augmentation de la créatininémie	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue Asthénie	Fréquent
Effets indésirables supplémentaires observés suite à la prise d'acide bempédoïque		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Goutte	Fréquent
Affections hépatobiliaires	Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase	Fréquent
	Augmentation des taux d'alanine aminotransférase	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Augmentation des taux d'urée sanguine Réduction du taux de filtration glomérulaire	Peu fréquent
Effets indésirables supplémentaires observés suite à la prise d'ézétimibe		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité, y compris éruptions cutanées, urticaires, réactions anaphylactiques et œdème de Quincke	Fréquence indéterminée
Affections psychiatriques	Dépression	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Paresthésie ^c	Fréquence indéterminée
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Fréquence indéterminée

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Effets indésirables	Catégories de fréquence
Affections gastro-intestinales	Dyspepsie Reflux gastro-œsophagien	Peu fréquent
	Pancréatite	Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires	Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase Augmentation des taux d'alanine aminotransférase Augmentation des taux de gamma glutamyl-transférase	Peu fréquent
	Hépatite Cholélithiase Cholécystite	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit ^c	Peu fréquent
	Érythème polymorphe	Fréquence indéterminée
Affections musculosquelettiques et systémiques	Augmentation des taux sanguins de CPK	Fréquent
	Douleurs dans le cou Faiblesse musculaire ^c	Peu fréquent
	Myopathie/rhabdomyolyse	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleurs thoraciques Douleurs Œdème périphérique ^c	Peu fréquent

a. L'hyperuricémie comprend l'hyperuricémie et l'augmentation des taux d'acide urique

b. Les résultats élevés aux tests de la fonction hépatique incluent des résultats élevés et anormaux à ces tests

c. Effets indésirables observés suite à l'administration concomitante d'ézétimibe et d'une statine

Description de certains effets indésirables

Augmentation des taux sériques d'acide urique

Nustendi augmente les taux sériques d'acide urique, possiblement en raison d'une inhibition de l'OAT2 dans les tubules rénaux par l'acide bempédoïque (voir rubrique 4.5). Une augmentation moyenne de 0,6 mg/dL (35,7 micromole/L) des taux d'acide urique par rapport aux taux initiaux a été observée sous Nustendi à la 12^e semaine. Les augmentations des taux sériques d'acide urique se sont généralement produites durant les quatre premières semaines du traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Aucun cas de crise de goutte n'a été rapporté sous Nustendi. Les données agrégées des études cliniques contrôlées contre placebo consacrées à l'acide bempédoïque montrent que des crises de goutte ont été rapportées chez 1,4 % des patients traités par acide bempédoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo. Dans chacun des groupes de traitement, les patients ayant rapporté des crises de goutte étaient plus susceptibles de présenter des antécédents médicaux de goutte et/ou des taux initiaux d'acide urique supérieurs à la LSN (voir rubrique 4.4).

Effets sur les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin

Nustendi augmente les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin. Une augmentation moyenne de 0,02 mg/dL (1,8 micromole/L) des taux sériques de créatinine et une augmentation moyenne de 2,7 mg/dL (1,0 mmol/L) des taux d'azote uréique sanguin par rapport aux taux initiaux ont été observées sous Nustendi à la 12^e semaine. L'élévation des taux sériques de créatinine et d'azote uréique sanguin a généralement été observée durant les quatre premières semaines de traitement, puis ces taux se sont stabilisés avant de revenir aux taux initiaux après arrêt du traitement.

Les élévations des taux sériques de créatinine observés peuvent être associées à une inhibition par l'acide bempédoïque de la sécrétion OAT2-dépendante de créatinine dans les tubules rénaux (voir rubrique 4.5), ce qui représente une interaction entre un médicament et un substrat endogène et ne

semble pas indiquer une aggravation de la fonction rénale. Cet effet doit être pris en considération lors de l'interprétation de changements de la clairance estimée de la créatinine chez des patients traités par Nustendi, en particulier chez des patients atteints de pathologies ou traités par des médicaments nécessitant une surveillance de la clairance estimée de la créatinine.

Élévation des taux d'enzymes hépatiques

Une élévation des taux de transaminases hépatiques (ASAT et/ou ALAT) $\geq 3 \times$ LSN a été rapportée chez 2,4 % de patients traités par Nustendi, contre aucun patient sous placebo. Dans quatre études cliniques contrôlées portant sur l'acide bempédoïque, l'incidence des élévations ($\geq 3 \times$ LSN) des taux de transaminases hépatiques (ASAT et/ou ALAT) était de 0,7 % chez les patients traités par acide bempédoïque et de 0,3 % chez ceux sous placebo. Lors d'études cliniques contrôlées portant sur un traitement par ézétimibe instauré en même temps qu'un traitement par une statine, l'incidence de l'élévation consécutive ($\geq 3 \times$ ULN) des taux de transaminases hépatiques était de 1,3 % chez les patients traités par ézétimibe administré conjointement à des statines et de 0,4 % chez les patients traités par des statines seules. L'élévation des taux de transaminases lors d'un traitement par acide bempédoïque ou par ézétimibe n'était pas associée à d'autres données suggérant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).

Diminution des taux d'hémoglobine

Les données agrégées d'études cliniques contrôlées contre placebo portant sur l'acide bempédoïque montrent une diminution des taux d'hémoglobine ≥ 20 g/L et $<$ à la limite inférieure de la normale (LIN) par rapport aux taux initiaux chez 4,6 % des patients du groupe ayant reçu de l'acide bempédoïque, contre 1,9 % des patients sous placebo. Des diminutions de plus de 50 g/L et inférieures à la LIN des taux d'hémoglobine ont été rapportées à des fréquences similaires dans les groupes traités par acide bempédoïque et sous placebo (0,2 % contre 0,2 %, respectivement). Les diminutions des taux d'hémoglobine se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Parmi les patients dont les taux d'hémoglobine à l'inclusion étaient normaux, les taux d'hémoglobine étaient inférieurs à la LIN pendant le traitement chez 1,4 % des patients traités par acide bempédoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo. Une anémie a été rapportée chez 2,5 % des patients traités par acide bempédoïque et chez 1,6 % des patients sous placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration - voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, il convient de traiter les symptômes et de mettre en place des mesures de soutien si nécessaire.

Acide bempédoïque

Des doses allant jusqu'à 240 mg/jour (1,3 fois la dose recommandée approuvée) ont été administrées au cours d'études cliniques sans signe de toxicité dose-limitante. Aucun effet indésirable n'a été observé dans les études menées chez l'animal à des expositions pouvant être jusqu'à 14 fois supérieures à celles des patients traités par acide bempédoïque à raison de 180 mg une fois par jour.

Ézétimibe

Dans des études cliniques, l'administration de 50 mg/jour d'ézétimibe à 15 sujets sains pendant une période allant jusqu'à 14 jours, ou de 40 mg/jour à 18 patients présentant une hypercholestérolémie primaire pendant une période allant jusqu'à 56 jours, n'a pas entraîné d'augmentation de la fréquence des événements indésirables. Chez l'animal, aucune toxicité n'a été observée après la prise de doses orales uniques de 5 000 mg/kg d'ézétimibe chez le rat et la souris et de 3 000 mg/kg chez le chien.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents modifiant les lipides, en association avec d'autres médicaments, Code ATC : C10BA10

Mécanisme d'action

Nustendi contient de l'acide bempédoïque et de l'ézétimibe, deux composants réduisant les taux de LDL-C et possédant des mécanismes d'action complémentaires. Nustendi réduit les taux de LDL-C élevés en inhibant à la fois la synthèse du cholestérol dans le foie et l'absorption du cholestérol dans l'intestin.

Acide bempédoïque

L'acide bempédoïque est un inhibiteur de l'adénosine triphosphate citrate lyase (ACL) qui réduit les taux de LDL-C en inhibant la synthèse du cholestérol dans le foie. L'ACL est une enzyme qui intervient en amont de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA (HMG-CoA) réductase dans la voie de biosynthèse du cholestérol. L'acide bempédoïque nécessite l'activation de la coenzyme A (CoA) par l'acyl-CoA synthétase 1 à très longue chaîne (ACSVL1) en ETC-1002-CoA. L'ACSVL1 est principalement exprimée dans le foie, mais pas dans les muscles squelettiques. L'inhibition de l'ACL par l'ETC-1002-CoA entraîne une diminution de la synthèse du cholestérol dans le foie et réduit les taux de LDL-C dans le sang via la régulation positive de récepteurs aux lipoprotéines de basse densité. De plus, l'inhibition de l'ACL par l'ETC-1002-CoA entraîne la suppression concomitante de la biosynthèse hépatique des acides gras.

Ézétimibe

L'ézétimibe réduit les taux de cholestérol dans le sang en inhibant l'absorption du cholestérol par l'intestin grêle. Il a été démontré que la cible moléculaire de l'ézétimibe est le transporteur de stérol Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), impliqué dans l'absorption par l'intestin du cholestérol et des phytostérols. L'ézétimibe se trouve au niveau de la bordure en brosse de l'intestin grêle et inhibe l'absorption du cholestérol, ce qui se traduit par une diminution de l'apport en cholestérol intestinal au foie.

Effets pharmacodynamiques

L'administration d'acide bempédoïque et d'ézétimibe seuls et en association avec d'autres médicaments modifiant les lipides entraîne une diminution des taux de LDL-C, de cholestérol non-HDL (non-HDL-C), d'apolipoprotéine B (apo B) et de cholestérol total (CT) chez les patients présentant une hypercholestérolémie ou une dyslipidémie mixte.

Les patients atteints de diabète présentant des risques élevés de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, les études cliniques sur l'acide bempédoïque ont inclus des patients diabétiques. Parmi les patients diabétiques, des taux moins élevés de HbA1c ont été observés par rapport au groupe sous placebo (0,2 % en moyenne). Chez les patients non diabétiques, aucune différence dans les taux de HbA1c n'a été observée entre le groupe traité par acide bempédoïque et le groupe sous placebo ; en outre, aucune différence dans l'incidence des hypoglycémies n'a été observée.

Électrophysiologie cardiaque

Une étude clinique sur l'intervalle QT a été menée pour l'acide bempédoïque. À une dose de 240 mg (1,3 fois la dose recommandée approuvée), l'acide bempédoïque ne prolonge pas l'intervalle QT de manière cliniquement significative.

L'effet de l'ézétimibe ou du traitement combiné Nustendi sur l'intervalle QT n'a pas été évalué.

Efficacité et sécurité cliniques

Il a été démontré que l'ézétimibe 10 mg réduit la fréquence des événements cardiovasculaires. L'effet de l'acide bempédoïque sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas été déterminé.

L'efficacité de Nustendi a été évaluée lors d'une analyse de sensibilité portant sur 301 patients traités dans le cadre de l'étude 1002-053. Cette analyse excluait toutes les données de trois sites (81 patients) en raison de la non-observance systématique des patients vis-à-vis de chacun des quatre traitements. L'étude était une étude multicentrique, randomisée, à quatre bras de traitement, menée en double aveugle et en groupes parallèles pendant 12 semaines sur des patients présentant un risque cardiovasculaire élevé et une hyperlipidémie. Les patients, randomisés selon un rapport de 2:2:2:1, étaient traités par Nustendi par voie orale à une dose de 180 mg/10 mg par jour (n=86), par acide bempédoïque à raison de 180 mg par jour (n=88), par ézétimibe à raison de 10 mg par jour (n=86) ou par placebo une fois par jour (n=41) en tant qu'adjuvant d'un traitement par statine à la dose maximale tolérée. Le traitement par statine à la dose maximale tolérée pouvait inclure des traitements par statine autres qu'une prise quotidienne ou l'absence de statine. Les patients étaient classifiés par risque cardiovasculaire et par l'intensité du traitement initial par la statine. Les patients traités par simvastatine à raison de 40 mg par jour ou d'une dose supérieure ont été exclus de l'étude.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie étaient équilibrées entre les différents bras de traitement. Dans l'ensemble, l'âge moyen à l'inclusion était de 64 ans (intervalle : entre 30 et 87 ans), 50 % étaient âgés de ≥ 65 ans, 50 % étaient des femmes, 81 % étaient caucasiens, 17 % étaient noirs, 1 % était asiatique et 1 % avait des origines ethniques autres. Au moment de la randomisation, 61 % des patients traités par Nustendi, 69 % des patients traités par acide bempédoïque, 63 % des patients traités par ézétimibe et 66 % des patients sous placebo recevaient un traitement par statine ; 36 % des patients traités par Nustendi, 35 % des patients traités par acide bempédoïque, 29 % des patients traités par ézétimibe et 41 % des patients sous placebo recevaient un traitement par statine d'intensité élevée. Le taux moyen initial de LDL-C était de 149,7 mg/dL (3,9 mmol/L). La plupart des patients (94 %) ont participé à l'étude jusqu'à son terme.

Nustendi a réduit de manière significative le taux de LDL-C entre l'inclusion et la semaine 12 par rapport au placebo (-38,0 % ; 95 % IC : -46,5 %, -29,6 % ; $p < 0,001$). Les effets maximaux sur la réduction du taux de LDL-C ont été observés dès la semaine 4 et l'efficacité a été maintenue tout au long de l'étude. Nustendi a également réduit de manière significative les taux de non-HDL-C, d'apo B et de CT (voir tableau 2).

Tableau 2 : Effets du traitement par Nustendi sur les paramètres lipidiques chez les patients présentant un risque cardiovasculaire élevé et une hyperlipidémie et recevant un traitement de fond par statine (variation moyenne en pourcentage entre l'inclusion et la semaine 12)

	Nustendi 180 mg/10 mg n=86	Acide bempédoïque 180 mg n=88	Ézétimibe 10 mg n=86	Placebo n=41
LDL-C, n	86	88	86	41
Moyenne des MC (ES)	-36,2 (2,6)	-17,2 (2,5)	-23,2 (2,2)	1,8 (3,5)
non-HDL-C, n	86	88	86	41
Moyenne des MC (ES)	-31,9 (2,2)	-14,1 (2,2)	-19,9 (2,1)	1,8 (3,3)
apo B, n	82	85	84	38
Moyenne des MC (ES)	-24,6 (2,4)	-11,8 (2,2)	-15,3 (2,0)	5,5 (3,0)
CT, n	86	88	86	41
Moyenne des MC (ES)	-26,4 (1,9)	-12,1 (1,8)	-16,0 (1,6)	0,7 (2,5)

apo B=apolipoprotéine B ; HDL-C=cholestérol à lipoprotéines de haute densité ; LDL-C=cholestérol à lipoprotéines de basse densité ; MC=moindres carrés ; CT=cholestérol total.

Statine en traitement de fond : atorvastatine, lovastatine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine.

Administration d'acide bempédoïque en association à un traitement de fond par ézétimibe

L'étude 1002-048 était une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo de 12 semaines visant à évaluer l'efficacité de l'acide bempédoïque en comparaison avec un placebo dans la diminution du taux de LDL-C lorsqu'il est associé à l'ézétimibe chez des patients présentant un taux élevé de LDL-C, des antécédents médicaux d'intolérance aux statines et ne pouvant tolérer une dose plus élevée que la dose de statine initiale la plus faible approuvée. L'étude a inclus 269 patients randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir soit de l'acide bempédoïque (n=181), soit un placebo (n=88) comme adjuvant d'un traitement par ézétimibe 10 mg par jour pendant 12 semaines.

Dans l'ensemble, l'âge moyen à l'inclusion était de 64 ans (intervalle : entre 30 et 86 ans), 55 % étaient âgés de ≥ 65 ans, 61 % étaient des femmes, 89 % étaient caucasiens, 8 % étaient noirs, 2 % étaient asiatiques et 1 % avait des origines ethniques autres. Le taux moyen initial de LDL-C était de 127,6 mg/dL (3,3 mmol/L). Au moment de la randomisation, 33 % des patients traités par acide bempédoïque contre 28 % des patients ayant reçu un placebo recevaient un traitement par statine à une dose inférieure ou égale à la dose la plus faible approuvée. L'administration d'acide bempédoïque à des patients en association à un traitement de fond par ézétimibe a réduit de manière significative le taux de LDL-C entre l'inclusion et la semaine 12 par comparaison à l'association du placebo et de l'ézétimibe ($p < 0,001$). L'administration d'acide bempédoïque en association à un traitement de fond par ézétimibe a également réduit de manière significative les taux de non-HDL-C, d'apo B et de CT (voir tableau 3).

Tableau 3 : Effets du traitement par acide bempédoïque en comparaison avec le placebo chez les patients intolérants aux statines, en association à un traitement de fond par ézétimibe (variation moyenne en pourcentage entre l'inclusion et la semaine 12)

	Étude 1002-048 (N=269)	
	Acide bempédoïque 180 mg + Ézétimibe 10 mg en traitement de fond n=181	Placebo + Ézétimibe 10 mg en traitement de fond n=88
LDL-C ^a , n	175	82
Moyenne des MC	-23,5	5,0
non-HDL-C ^a , n	175	82
Moyenne des MC	-18,4	5,2
apo B ^a , n	180	86
Moyenne des MC	-14,6	4,7
CT ^a , n	176	82
Moyenne des MC	-15,1	2,9

apo B=apolipoprotéine B ; HDL-C=cholestérol à lipoprotéines de haute densité ; LDL-C=cholestérol à lipoprotéines de basse densité ; MC=moindres carrés ; CT=cholestérol total.

Statine en traitement de fond : atorvastatine, simvastatine, rosuvastatine, pravastatine, lovastatine.

- a. La variation moyenne par rapport à l'inclusion, exprimée en pourcentage, a été analysée par analyse de covariance (ANCOVA) avec les strates de traitement et de randomisation comme facteurs et le paramètre lipidique à l'inclusion comme covariable.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Nustendi dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hypercholestérolémie (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Nustendi

La biodisponibilité des comprimés de Nustendi était similaire à celle des comprimés individuels administrés conjointement. Les valeurs C_{\max} pour l'acide bempédoïque et son métabolite actif (ESP15228) étaient similaires entre les différentes formulations, mais les valeurs C_{\max} de l'ézétimibe et de l'ézétimibe-glucuronide étaient plus basses respectivement d'environ 13 % et 22 % pour Nustendi par rapport à l'administration concomitante des comprimés individuels. L'exposition à l'ézétimibe et à l'ézétimibe-glucuronide (mesurée par l'ASC) étant globalement similaire, une C_{\max} plus faible de 22 % est peu susceptible d'être cliniquement significative.

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lorsque l'ézétimibe était administré de manière concomitante avec l'acide bempédoïque. L'ASC et la C_{\max} de l'ézétimibe total (ézétimibe et sa forme glucuronide) et de l'ézétimibe-glucuronide ont augmenté d'environ 1,6 et 1,8 fois respectivement lorsqu'une dose unique d'ézétimibe était prise avec de l'acide bempédoïque à l'état d'équilibre. Cette augmentation est probablement due à l'inhibition de l'OATP1B1 par l'acide bempédoïque, qui entraîne une diminution de l'absorption hépatique et donc, par la suite, de l'élimination de l'ézétimibe-glucuronide. Les augmentations de l'ASC et de la C_{\max} pour l'ézétimibe étaient inférieures à 20 %.

Acide bempédoïque

Les données pharmacocinétiques indiquent que l'acide bempédoïque est absorbé avec un temps médian pour atteindre la concentration maximale de 3,5 heures lorsqu'il est administré sous forme de comprimés de Nustendi 180 mg. Sauf indication contraire, les paramètres pharmacocinétiques de l'acide bempédoïque sont présentés sous la forme de moyenne [écart-type (ET)]. L'acide bempédoïque peut être considéré comme un promédicament activé intracellulairement par l'ACSVL1 en ETC-1002-CoA. La C_{\max} et l'ASC à l'état d'équilibre suite à l'administration de doses multiples chez des patients atteints d'hypercholestérolémie étaient respectivement de 24,8 (6,9) microgrammes/mL et de 348 (120) microgrammes·h/mL. La pharmacocinétique de l'acide bempédoïque à l'état d'équilibre était généralement linéaire, dans un intervalle compris entre 120 mg et 220 mg. Aucune modification de la pharmacocinétique de l'acide bempédoïque au cours du temps n'a été observée après administration répétée à la dose recommandée et l'état d'équilibre de l'acide bempédoïque a été atteint après 7 jours. Le rapport moyen d'accumulation de l'acide bempédoïque était d'environ 2,3 fois.

Ézétimibe

Après administration orale, l'ézétimibe est rapidement absorbé et largement conjugué à un glucuronide phénolique pharmacologiquement actif (ézétimibe-glucuronide). La C_{\max} moyenne survient en 1 à 2 heures pour l'ézétimibe-glucuronide et en 4 à 12 heures pour l'ézétimibe. La biodisponibilité absolue de l'ézétimibe ne peut être déterminée, car le composant est quasiment insoluble en milieu aqueux adapté aux injections. L'ézétimibe subit un cycle entérohépatique important et de multiples pics d'ézétimibe peuvent être observés.

Effet des aliments

Après l'administration de Nustendi avec un petit-déjeuner riche en graisses et en calories chez des sujets sains, l'ASC de l'acide bempédoïque et de l'ézétimibe était comparable à celle observée à jeun. L'administration après le repas a entraîné une réduction des C_{\max} de l'acide bempédoïque et de l'ézétimibe de 30 % et 12 % respectivement par rapport à l'administration à jeun. L'administration après le repas a entraîné une réduction de l'ASC et de la C_{\max} de l'ézétimibe-glucuronide de 12 % et 42 % respectivement par rapport à l'administration à jeun. Cet effet des aliments n'est pas considéré comme cliniquement important.

Distribution

Acide bempédoïque

Le volume de distribution apparent (V/F) de l'acide bempédoïque était de 18 L. La liaison de l'acide bempédoïque, de sa forme glucuronide et de son métabolite actif, ESP15228, aux protéines plasmatiques était respectivement de 99,3 %, 98,8 % et 99,2 %. L'acide bempédoïque ne pénètre pas dans les globules rouges.

Ézétimibe

L'ézétimibe et l'ézétimibe-glucuronide sont liés respectivement à 99,7 % et entre 88 % et 92 % aux protéines plasmatiques humaines.

Biotransformation

Acide bempédoïque

Des études d'interaction métabolique *in vitro* suggèrent que l'acide bempédoïque, ainsi que ses formes glucuronide et son métabolite actif, ne sont pas métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 et n'inhibent ni n'induisent ces dernières.

La principale voie d'élimination de l'acide bempédoïque se fait par le métabolisme en acyl-glucuronide. L'acide bempédoïque est également transformé de façon réversible en un métabolite actif (ESP15228) via l'activité d'une aldo-céto réductase observée *in vitro* dans le foie humain. Le rapport moyen des ASC plasmatiques métabolite/molécule mère pour l'ESP15228 après administration répétée était de 18 % et est resté constant au fil du temps. L'acide bempédoïque et l'ESP15228 sont tous deux transformés *in vitro* en conjugués glucuronides inactifs par l'UGT2B7. L'acide bempédoïque, l'ESP15228 et leurs formes conjuguées respectives ont été détectés dans le plasma, l'acide bempédoïque est la principale forme (46 %) contribuant à l'ASC_{0-48 h}, sa forme glucuronide étant la deuxième plus abondante (30 %). L'ESP15228 et sa forme glucuronide représentaient respectivement 10 % et 11 % de l'ASC_{0-48 h} plasmatique.

La C_{max} et l'ASC à l'état d'équilibre du métabolite actif équipotent (ESP15228) de l'acide bempédoïque chez des patients atteints d'hypercholestérolémie étaient respectivement de 3,0 (1,4) microgrammes/mL et de 54,1 (26,4) microgrammes-h/mL. L'ESP15228 a probablement contribué de façon mineure à l'activité clinique globale de l'acide bempédoïque sur la base de l'exposition systémique et des propriétés pharmacocinétiques.

Ézétimibe

Dans le cadre d'études précliniques, il a été démontré que l'ézétimibe n'induit pas les enzymes du cytochrome P450 participant au métabolisme des médicaments. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée entre l'ézétimibe et les médicaments connus pour être métabolisés par les cytochromes P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 et 3A4 ou par la N-acétyltransférase. L'ézétimibe est principalement métabolisé dans l'intestin grêle et le foie par glucuroconjugaison (une réaction de phase II) suivie d'une excrétion biliaire. Un métabolisme par oxydation (une réaction de phase I) limité a été observé chez toutes les espèces évaluées. L'ézétimibe et l'ézétimibe-glucuronide sont les principaux métabolites détectés dans le plasma, constituant respectivement environ 10 à 20 % et 80 à 90 % du médicament total dans le plasma. L'ézétimibe et l'ézétimibe-glucuronide sont tous deux lentement éliminés du plasma, et plusieurs données appuient une recirculation entérohépatique importante.

Élimination

Acide bempédoïque

La clairance à l'état d'équilibre (CL/F) de l'acide bempédoïque, déterminée à partir d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients atteints d'hypercholestérolémie, était de 12,1 mL/min après une dose quotidienne unique ; la clairance rénale de l'acide bempédoïque inchangé

représentait moins de 2 % de la clairance totale. La demi-vie moyenne (ET) de l'acide bempédoïque chez l'homme était de 19 (10) heures à l'état d'équilibre.

Après administration orale d'une dose unique de 240 mg d'acide bempédoïque (1,3 fois la dose recommandée approuvée), 62,1 % de la dose totale (acide bempédoïque et ses métabolites) ont été retrouvés dans l'urine, principalement sous la forme du conjugué acyl-glucuronide de l'acide bempédoïque, et 25,4 % dans les selles. Moins de 5 % de la dose administrée était excrétée sous la forme d'acide bempédoïque inchangé dans les selles et l'urine.

Ézétimibe

Après administration orale de 14C-ézétimibe (20 mg) à des sujets humains, l'ézétimibe total (ézétimibe et ézétimibe-glucuronide) représentait environ 93 % de la radioactivité totale dans le plasma. Environ 78 % et 11 % de la radioactivité administrée ont été retrouvés respectivement dans les selles et les urines au cours d'une période de prélèvement de 10 jours. Après 48 heures, aucun niveau de radioactivité n'a été décelé dans le plasma. La demi-vie de l'ézétimibe et de l'ézétimibe-glucuronide est d'environ 22 heures.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Acide bempédoïque

La pharmacocinétique de l'acide bempédoïque a été évaluée lors d'une analyse pharmacocinétique de population effectuée sur des données agrégées issues de toutes les études cliniques (n=2 261) pour évaluer la fonction rénale sur l'ASC à l'état d'équilibre de l'acide bempédoïque et lors d'une étude pharmacocinétique à dose unique menée sur des sujets présentant différents degrés de fonction rénale. Par rapport à des patients dont la fonction rénale était normale, la moyenne des expositions à l'acide bempédoïque était respectivement 1,4 fois (IP 90 % : 1,3 ; 1,4) et 1,9 fois (IP 90 % : 1,7 ; 2,0) plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 4.4).

Les informations disponibles sur les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont limitées ; lors d'une étude à dose unique, l'ASC de l'acide bempédoïque a été multipliée par 2,4 chez des patients (n=5) atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG estimé < 30 mL/min/1,73 m²) par comparaison avec ceux dont la fonction rénale était normale. Les études cliniques menées sur Nustendi n'incluent pas de patients atteints d'IRT sous dialyse (voir rubrique 4.4).

Ézétimibe

Après administration d'une dose unique de 10 mg d'ézétimibe à des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (n=8 ; ClCr moyenne ≤ 30 mL/min/1,73 m²), l'ASC moyenne de l'ézétimibe total a été augmentée de 1,5 fois environ par rapport aux sujets sains (n=9). Ce résultat n'est pas considéré comme cliniquement significatif. Un autre patient de cette étude (après une transplantation rénale et recevant plusieurs médicaments, dont de la ciclosporine) a été 12 fois plus exposé à l'ézétimibe total.

Insuffisance hépatique

Le traitement par Nustendi n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère en raison des effets inconnus liés à l'exposition accrue à l'ézétimibe.

Acide bempédoïque

La pharmacocinétique de l'acide bempédoïque et de son métabolite (ESP15228) a été étudiée chez des patients présentant une fonction hépatique normale ou une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh) après administration d'une dose unique (n=8/groupe).

Comparativement aux patients présentant une fonction hépatique normale, la C_{max} moyenne et l'ASC de l'acide bempédoïque ont diminué respectivement de 11 % et 22 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère et respectivement de 14 % et 16 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Cela ne devrait pas entraîner de diminution de l'efficacité. L'acide

bempédoïque n'a pas été étudié sur des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

Ézétimibe

Après administration d'une dose unique de 10 mg d'ézétimibe, l'ASC moyenne de l'ézétimibe total a augmenté de 1,7 fois chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), par comparaison avec des sujets sains. Dans le cadre d'une étude à doses multiples d'une durée de 14 jours (à raison de 10 mg par jour) menée sur des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), l'ASC moyenne de l'ézétimibe total a augmenté d'environ 4 fois au Jour 1 et au Jour 14 par comparaison avec des sujets sains.

Autres populations particulières

Acide bempédoïque

Parmi les 3 621 patients traités par acide bempédoïque dans les études contre placebo, 2 098 (58 %) avaient plus de 65 ans. Aucune différence globale en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été constatée entre ces patients et des patients plus jeunes.

La pharmacocinétique de l'acide bempédoïque n'a pas été affectée par l'âge, le sexe ou l'origine ethnique. Le poids corporel était une covariable statistiquement significative. Le premier quartile du poids corporel (< 73 kg) était associé à une exposition plus importante d'environ 30 %. L'augmentation de l'exposition n'était pas cliniquement significative et aucun ajustement de la posologie n'est recommandé sur la base du poids.

Ézétimibe

Gériatrie

Dans une étude à doses multiples portant sur l'administration quotidienne de 10 mg d'ézétimibe pendant 10 jours, les concentrations plasmatiques de l'ézétimibe total étaient près de 2 fois plus importantes chez les sujets sains plus âgés (≥ 65 ans) que chez les sujets plus jeunes. La réduction des taux de LDL-C et le profil de sécurité sont comparables entre les sujets âgés et les sujets jeunes traités par ézétimibe.

Sexe

Les concentrations plasmatiques d'ézétimibe total sont légèrement plus élevées (d'environ 20 %) chez les femmes que chez les hommes. La réduction des taux de LDL-C et le profil de sécurité sont comparables entre les hommes et les femmes traités par ézétimibe.

5.3 Données de sécurité préclinique

Nustendi

L'administration concomitante d'acide bempédoïque et de doses d'ézétimibe à des rats, avec une exposition systémique totale > 50 fois l'exposition clinique humaine, n'a pas modifié le profil toxicologique de l'acide bempédoïque ni de l'ézétimibe. La combinaison de l'acide bempédoïque et de l'ézétimibe n'a pas modifié les effets sur le développement embryonnaire et fœtal de l'acide bempédoïque ou de l'ézétimibe.

Acide bempédoïque

La batterie standard d'études de génotoxicité n'a pas permis d'identifier un potentiel mutagène ou clastogène de l'acide bempédoïque. Dans le cadre d'études complètes de carcinogénicité menées tout au long de la vie sur des rongeurs, l'acide bempédoïque a augmenté l'incidence de tumeurs hépatocellulaires et folliculaires de la glande thyroïde chez le rat mâle et l'incidence de tumeurs hépatocellulaires chez la souris mâle. Ces tumeurs étant fréquemment observées dans des études biologiques conduites tout au long de la vie sur des rongeurs, et le mécanisme à l'origine de la

tumorigène étant secondaire à une activation du PPAR alpha spécifique aux rongeurs, ces tumeurs ne sont pas considérées comme traduisant un risque chez l'homme.

Une augmentation du poids du foie et une hypertrophie hépatocellulaire ont été observées uniquement chez le rat avec un retour partiel à la normale après une récupération de 1 mois à une dose ≥ 30 mg/kg/jour ou 4 fois l'exposition chez l'homme à 180 mg. Des changements réversibles et non indésirables des paramètres d'analyse marqueurs de ces effets hépatiques, des diminutions des paramètres des globules rouges et de la coagulation, ainsi qu'une augmentation des taux d'azote uréique et de la créatinine ont été observés dans chacune des espèces aux doses tolérées. Dans le cadre d'études chroniques, les doses sans effet indésirable (NOAEL) étaient de 10 mg/kg/jour et de 60 mg/kg/jour, associée à des expositions 15 fois inférieures à l'exposition humaine à raison de 180 mg chez le rat et le singe, respectivement.

L'acide bempédoïque n'était ni tératogène ni toxique pour les embryons ou les fœtus chez la lapine en gestation à des doses atteignant 80 mg/kg/jour, soit 12 fois l'exposition systémique chez l'homme à une dose de 180 mg. Chez les rates en gestation auxquelles 10, 30 et 60 mg/kg/jour d'acide bempédoïque ont été administrés durant l'organogenèse, le nombre de fœtus viables et le poids corporel de ces derniers ont diminué à une dose ≥ 30 mg/kg/jour, soit 4 fois l'exposition systémique chez l'homme à une dose de 180 mg. Une augmentation de l'incidence d'altérations du squelette fœtal (scapula et côtes déformées) a été observée à toutes les doses, à des expositions inférieures à l'exposition systémique chez l'homme à raison de 180 mg. Dans une étude sur le développement pré- et postnatal, des rates en gestation auxquelles 5, 10, 20, et 30 mg/kg/jour d'acide bempédoïque ont été administrés tout au long de leur gestation et allaitement ont montré des effets maternels indésirables à une dose ≥ 20 mg/kg/jour et des réductions du nombre de jeunes rats vivants ainsi que du taux de survie des jeunes rats, de la croissance des jeunes rats et de la capacité d'apprentissage et de mémoire à une dose ≥ 10 mg/kg/jour, avec des expositions maternelles à une dose de 10 mg/kg/jour, c'est-à-dire inférieure à l'exposition humaine à 180 mg.

L'administration d'acide bempédoïque à des rats mâles et femelles avant l'accouplement et jusqu'au 7^e jour de gestation chez les femelles a entraîné des changements du cycle ovarien, une diminution des corps lutéaux et du nombre d'implantations à une dose ≥ 30 mg/kg/jour sans effet sur la fertilité des mâles et des femelles ni sur les paramètres spermatiques à 60 mg/kg/jour (soit 4 et 9 fois l'exposition systémique chez l'homme à une dose de 180 mg, respectivement).

Ézétimibe

Les études chez l'animal consacrées à la toxicité chronique de l'ézétimibe n'ont permis d'identifier aucun organe cible des effets toxiques. Chez les chiens traités pendant quatre semaines par ézétimibe ($\geq 0,03$ mg/kg/jour), la concentration en cholestérol dans la bile cystique a augmenté de 2,5 à 3,5 fois. Cependant, dans une étude sur un an menée sur des chiens auxquels des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour ont été administrées, aucune augmentation de l'incidence de la cholélithiase ni aucun autre effet hépatobiliaire n'ont été observés. L'intérêt de ces données pour l'homme n'est pas connu. Un risque lithogène associé à l'usage thérapeutique de l'ézétimibe ne peut être écarté.

Lors d'études portant sur l'administration concomitante d'ézétimibe et de statines, les effets toxiques observés étaient essentiellement ceux généralement associés aux statines. Certains des effets toxiques étaient plus prononcés que ceux observés lors d'un traitement par des statines seules. Cela est attribué à des interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'un traitement combiné. Les myopathies ne sont survenues chez le rat qu'après exposition à des doses plusieurs fois supérieures à la dose thérapeutique humaine (environ 20 fois le niveau d'ASC pour les statines et 500 à 2 000 fois le niveau d'ASC pour les métabolites actifs).

Dans une série d'études *in vivo* et *in vitro*, l'ézétimibe, administré seul ou en combinaison avec des statines, n'a montré aucun potentiel génotoxique. Les tests de carcinogénicité à long terme menés sur l'ézétimibe étaient négatifs.

L'ézétimibe n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles ou femelles et il ne s'est pas non plus révélé tératogène chez le rat ou le lapin, ni n'a altéré le développement prénatal ou postnatal. L'ézétimibe a passé la barrière placentaire chez la rate et la lapine en gestation lorsque des doses multiples de 1 000mg/kg/jour leur ont été administrées. L'administration concomitante d'ézétimibe et de statines ne s'est pas révélée tératogène chez le rat. Chez la lapine en gestation, un faible nombre de malformations squelettiques (fusion des vertèbres thoraciques et caudales, nombre réduit de vertèbres caudales) a été observé. L'administration concomitante d'ézétimibe et de lovastatine a entraîné des effets embryoléthaux.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline (E460)
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Stéarate de magnésium (E470b)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Laurylsulfate de sodium (E487)
Povidone (K30) (E1201)

Pelliculage

Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé (E1203)
Talc (E553b)
Dioxyde de titane (E171)
Laque aluminique d'indigotine (E132)
Monocaprylocaprate de glycérol
Laurilsulfate de sodium (E487)
Laque aluminique de bleu brillant FCF (E133)

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en polychlorure de vinyle (PVC)/PCTFE/aluminium.
Présentations par 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 ou 100 comprimés pelliculés.
Plaquettes unitaires en polychlorure de vinyle (PVC)/PCTFE/aluminium
Présentations par 10 x 1, 50 x 1 ou 100 x 1 comprimé pelliculé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1424/001 - 011

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 27/03/2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 *quater*, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nustendi 180 mg/10 mg comprimés pelliculés
acide bempédoïque / ézétimibe

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 180 mg d'acide bempédoïque et 10 mg d'ézétimibe.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Consulter la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés
10 comprimés pelliculés
14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés
10 x 1 comprimé pelliculé
50 x 1 comprimé pelliculé
100 x 1 comprimé pelliculé

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich,
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1424/001 10 comprimés pelliculés
EU/1/20/1424/007 14 comprimés pelliculés
EU/1/20/1424/002 28 comprimés pelliculés
EU/1/20/1424/003 30 comprimés pelliculés
EU/1/20/1424/008 84 comprimés pelliculés
EU/1/20/1424/004 90 comprimés pelliculés
EU/1/20/1424/005 98 comprimés pelliculés
EU/1/20/1424/006 100 comprimés pelliculés
EU/1/20/1424/009 10 x 1 comprimé pelliculé
EU/1/20/1424/010 50 x 1 comprimé pelliculé
EU/1/20/1424/011 100 x 1 comprimé pelliculé

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Nustendi 180 mg/10 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nustendi 180 mg/10 mg comprimés pelliculés
acide bempédoïque / ézétimibe

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Daiichi-Sankyo (logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Nustendi 180 mg/10 mg comprimés pelliculés acide bempédoïque / ézétimibe



Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Nustendi et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Nustendi
3. Comment prendre Nustendi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Nustendi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Nustendi et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Nustendi et comment agit-il

Nustendi est un médicament qui réduit le taux de « mauvais » cholestérol (également appelé « cholestérol LDL »), un type de graisses/lipides, dans le sang.

Nustendi contient deux substances actives qui réduisent votre taux de cholestérol de deux manières :

- l'acide bempédoïque diminue la production de cholestérol dans le foie et augmente l'élimination de cholestérol LDL du sang ;
- l'ézétimibe agit au niveau de vos intestins en réduisant la quantité de cholestérol absorbé à partir des aliments.

Dans quels cas Nustendi est-il utilisé ?

Nustendi est administré aux adultes atteints d'hypercholestérolémie primaire ou de dyslipidémie mixte, deux maladies qui provoquent des taux élevés de cholestérol dans le sang. Il est administré en association avec un régime hypocholestérolémiant.

Nustendi est administré :

- si vous avez utilisé une statine (comme la simvastatine, un médicament fréquemment utilisé pour traiter des taux de cholestérol élevés) en association avec de l'ézétimibe, et que ce traitement ne réduit pas suffisamment votre taux de cholestérol LDL ;
- si vous avez utilisé de l'ézétimibe et que ce traitement ne réduit pas suffisamment votre taux de cholestérol LDL ;

- pour remplacer l'acide bempédoïque et l'ézétimibe si vous avez utilisé ces médicaments sous forme de comprimés distincts.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Nustendi

Ne prenez jamais Nustendi

- si vous êtes allergique à l'acide bempédoïque, à l'ézétimibe ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous êtes enceinte ;
- si vous allaitez ;
- si vous prenez plus de 40 mg de simvastatine par jour (un autre médicament utilisé pour réduire le taux de cholestérol) ;
- en association avec une statine si vous souffrez actuellement de problèmes hépatiques.
- Nustendi contient de l'ézétimibe. Lorsque Nustendi est administré conjointement à une statine, vous devez également lire les informations concernant l'ézétimibe dans la notice de cette statine particulière.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Nustendi :

- si vous avez déjà souffert d'une crise de goutte ;
- si vous avez des problèmes de reins sévères ;
- si vous avez des problèmes de foie modérés ou sévères. Nustendi n'est pas recommandé dans ce cas.

Votre médecin doit demander une analyse de sang avant le début du traitement par Nustendi en association avec une statine. Cela permet de vérifier le fonctionnement de votre foie.

Enfants et adolescents

Ne pas administrer ce médicament à des enfants ou adolescents âgés de moins de 18 ans. Nustendi n'a pas fait l'objet d'études pour cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Nustendi

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En particulier, informez votre médecin si vous prenez un ou plusieurs médicaments contenant l'une des substances actives suivantes :

- l'atorvastatine, la fluvastatine, la pitavastatine, la pravastatine, la rosuvastatine, la simvastatine (utilisées pour réduire le taux de cholestérol et connues sous le nom de statines).
Le risque de maladie musculaire peut augmenter lorsque vous prenez à la fois une statine et Nustendi. Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez une douleur, une sensibilité ou une faiblesse musculaires inexplicables ;
- le bosentan (utilisé pour traiter une maladie appelée hypertension artérielle pulmonaire) ;
- le fimasartan (utilisé pour traiter l'hypertension et l'insuffisance cardiaque) ;
- l'asunaprévir, le glécaprévir, le grazoprévir, le voxilaprévir (utilisés pour traiter l'hépatite C) ;
- le fénofibrate (utilisé également pour réduire le taux de cholestérol).
Aucune information n'est disponible concernant les effets liés à l'utilisation de Nustendi conjointement aux médicaments hypocholestérolémiantes appelés fibrates ;
- la ciclosporine (fréquemment utilisée chez les patients ayant subi une greffe d'organe) ;
- la colestyramine (utilisée également pour réduire le taux de cholestérol), car elle affecte la façon dont agit l'ézétimibe ;
- les médicaments utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins, tels que la warfarine, ainsi que l'acénocoumarol, la fluindione et la phénprocoumone.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte, si vous prévoyez de le devenir, ou si vous pensez l'être ; en effet, ce médicament peut être dangereux pour le fœtus. Si vous tombez enceinte alors que vous prenez ce médicament, prévenez immédiatement votre médecin et arrêtez de prendre Nustendi.

- **Grossesse**

Avant de commencer le traitement, vous devez confirmer que vous n'êtes pas enceinte et que vous utilisez une méthode de contraception efficace, tel que conseillé par votre médecin. Si vous prenez une pilule contraceptive et que vous souffrez d'un épisode de diarrhée ou de vomissements durant plus de deux jours, vous devez utiliser une autre méthode de contraception (par exemple préservatif, diaphragme) pendant sept jours après la disparition des symptômes.

Si, après avoir commencé un traitement par Nustendi, vous décidez de vouloir tomber enceinte, parlez-en à votre médecin, car votre traitement devra être modifié.

- **Allaitement**

Ne prenez pas ce médicament si vous allaitez, car on ne sait pas si Nustendi passe dans le lait.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Nustendi a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Cependant, certaines personnes peuvent avoir des étourdissements après avoir pris Nustendi. Évitez de conduire ou d'utiliser des machines si vous pensez que vos réflexes sont diminués.

Nustendi contient du lactose et du sodium

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Nustendi

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est d'un comprimé une fois par jour.

Si vous prenez de la colestyramine, prenez Nustendi au moins deux heures avant ou quatre heures après la prise de colestyramine.

Avalez le comprimé entier avec de la nourriture ou entre les repas.

Si vous avez pris plus de Nustendi que vous n'auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin ou pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Nustendi

Si vous réalisez que vous avez oublié :

- une dose tard dans la journée, prenez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure prévue le lendemain ;

- la dose de la veille, prenez votre comprimé à l'heure prévue et ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Nustendi

N'arrêtez pas de prendre Nustendi sans l'accord de votre médecin, car il se peut que votre taux de cholestérol augmente à nouveau.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables graves suivants (les fréquences ne sont pas connues) :

- douleur ou faiblesse musculaire ;
- peau et yeux jaunâtres, douleurs abdominales, urines foncées, chevilles enflées, perte d'appétit et sensation de fatigue pouvant être des signes révélateurs de problèmes hépatiques ;
- réactions allergiques, y compris éruptions cutanées et urticaires ; éruptions cutanées rouges et gonflées, parfois accompagnées de lésions en forme de cible (érythème polymorphe) ;
- calculs biliaires ou inflammation de la vésicule biliaire (pouvant provoquer douleurs abdominales, nausées et vomissements), inflammation du pancréas souvent accompagnée de douleurs abdominales sévères ;
- diminution du nombre de plaquettes sanguines, ce qui peut provoquer des ecchymoses ou des saignements (thrombocytopenie).

D'autres effets indésirables peuvent survenir aux fréquences suivantes :

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- diminution du nombre de globules rouges (anémie) ;
- diminution de l'hémoglobine (une protéine présente dans les globules rouges qui transporte l'oxygène) ;
- augmentation des taux d'acide urique dans le sang, goutte ;
- perte d'appétit ;
- étourdissements, maux de tête ;
- tension artérielle élevée ;
- toux ;
- constipation, diarrhée, douleurs abdominales ;
- nausées ;
- sécheresse buccale ;
- ballonnements et gaz, inflammation de la paroi de l'estomac (gastrite) ;
- résultats d'analyses sanguines indiquant des anomalies hépatiques ;
- spasmes musculaires, douleurs musculaires, douleurs dans les épaules, les jambes ou les bras, douleurs dorsales, analyses sanguines montrant une élévation des taux de créatine kinase (une analyse biologique pour identifier une atteinte musculaire), faiblesse musculaire, douleurs articulaires (arthralgie) ;
- augmentation du taux de créatinine et d'azote uréique sanguin (analyse biologique pour déterminer la fonction rénale) ;
- fatigue ou faiblesse inhabituelle.

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- bouffées de chaleur ;

- douleur dans la partie haute de l'estomac, brûlures d'estomac, indigestion ;
- démangeaisons ;
- gonflement des jambes ou des mains ;
- douleurs, douleurs au niveau du cou et de la poitrine ;
- diminution du taux de filtration glomérulaire (une mesure permettant de déterminer dans quelle mesure vos reins fonctionnent bien).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- sensation de picotement ;
- dépression ;
- essoufflement.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Nustendi

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Nustendi

- Les substances actives sont l'acide bempédoïque et l'ézétimibe. Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg d'acide bempédoïque et 10 mg d'ézétimibe.
- Les autres composants sont :
 - lactose monohydraté (voir fin de la rubrique 2 sous « Nustendi contient du lactose et du sodium ») ;
 - cellulose microcristalline (E460) ;
 - glycolate d'amidon sodique (type A) (voir fin de la rubrique 2 sous « Nustendi contient du lactose et du sodium ») ;
 - hydroxypropylcellulose (E463) ;
 - stéarate de magnésium (E470b) ;
 - silice colloïdale anhydre (E551) ;
 - laurilsulfate de sodium (E487) (voir fin de la rubrique 2 sous « Nustendi contient du lactose et du sodium ») ;
 - povidone (K30) (E1201) ;

- alcool polyvinylique partiellement hydrolysé (E1203), talc (E553b), dioxyde de titane (E171), laque aluminique d'indigotine (E132), monocaprylocaprate de glycérol, laque aluminique de bleu brillant FCF (E133)

Comment se présente Nustendi et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont bleus, ovales, avec impression en creux de la mention « 818 » d'un côté et « ESP » de l'autre. Dimensions des comprimés : 15 mm × 7 mm × 5 mm.

Nustendi est conditionné sous plaquettes en plastique/aluminium en boîtes de 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 ou 100 comprimés pelliculés ou sous plaquettes unitaires en boîtes de 10 x 1, 50 x 1 ou 100 x 1 comprimé pelliculé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Allemagne

Fabricant

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

България

Daiichi Sankyo Europe GmbH
тел.: +49-(0) 89 7808 0

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111

Danmark

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tlf: +49-(0) 89 7808 0

Deutschland

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Eesti

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Ελλάδα

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Τηλ: +49-(0) 89 7808 0

España

Daiichi Sankyo España, S.A.
Tel: +34 91 539 99 11

France

Daiichi Sankyo France S.A.S.
Tél: +33 (0) 1 55 62 14 60

Hrvatska

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Ireland

Daiichi Sankyo Ireland Ltd
Tel: +353-(0) 1 489 3000

Ísland

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Sími: +49-(0) 89 7808 0

Italia

Daiichi Sankyo Italia S.p.A.
Tel: +39-06 85 2551

Κύπρος

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Τηλ: +49-(0) 89 7808 0

Latvija

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Lietuva

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Luxembourg/Luxemburg

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

Magyarország

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel.: +49-(0) 89 7808 0

Malta

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Nederland

Daiichi Sankyo Nederland B.V.
Tel: +31-(0) 20 4 07 20 72

Norge

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tlf: +49-(0) 89 7808 0

Österreich

Daiichi Sankyo Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 485 86 42 0

Polska

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel.: +49-(0) 89 7808 0

Portugal

Daiichi Sankyo Portugal, Unip. LDA
Tel: +351 21 4232010

România

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Slovenija

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010

Suomi/Finland

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Puh/Tel: +49-(0) 89 7808 0

Sverige

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

United Kingdom (Northern Ireland)

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois AAAA}.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.